

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**Substituição Nucleofílica Aromática em
1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno com aminas**

Juan Ricardo

**Florianópolis - SC
Junho de 2005**

JUAN RICARDO

Substituição Nucleofílica Aromática
em 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno com aminas

Trabalho de conclusão de curso submetido ao curso de Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do grau de Bacharel em Química sob orientação do Prof. César Zucco.

Florianópolis - SC
Junho de 2005

À minha família, à Tais e à
Ariane, com muito carinho.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço ao Prof. César Zucco pela orientação.

Agradeço aos colegas de laboratório: Domingas, Deise, Rafael, Hugo, Jair, ao Prof. Guesser, e, em especial, ao Fabrício que auxiliou o Prof. César na orientação deste trabalho.

Agradeço aos amigos que fiz durante o curso: Taís, Ricardo, Ariane, Aline Pimentel, Vanessa, Nane, Aline Gonçalves, Tatiane, Gisele, assim como à Andréia, também do laboratório, dentre tantos outros.

Por fim, agradeço ao CNPq e à UFSC pelos auxílios financeiros na forma de bolsa.

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------------------------------------------|-------------|
| LISTA DE FIGURAS..... | VI |
| LISTA DE TABELAS | VII |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | VIII |
| RESUMO..... | IX |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| AROMATICIDADE DO BENZENO | 1 |
| MECANISMO DA SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA - S_NAr | 1 |
| MECANISMO VIA BENZINO | 4 |
| SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR (S_N1) | 4 |
| SUBSTRATO EM ESTUDO: 1,2-DICLORO-4,5-DINITROBENZENO (DCDNB)..... | 6 |
| 2 OBJETIVOS..... | 7 |
| 3 JUSTIFICATIVA..... | 7 |
| 4 PARTE EXPERIMENTAL | 8 |
| MATERIAIS..... | 8 |
| INSTRUMENTAÇÃO | 8 |
| METODOLOGIA DAS PREPARAÇÕES | 9 |
| ESTUDOS CINÉTICOS | 10 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 12 |
| DCDNB COM AMINAS PRIMÁRIAS | 12 |
| DCDNB COM AMINAS SECUNDÁRIAS..... | 12 |
| CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS | 14 |
| RESULTADOS CINÉTICOS..... | 20 |
| 6 CONCLUSÃO | 28 |
| 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 29 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Espectro de RMN ^1H do produto da reação de DCDNB com <i>n</i> -propilamina..... | 15 |
| Figura 2. Espectro de RMN ^1H do produto monossustituído da reação de DCDNB com dietilamina. | 16 |
| Figura 3. Espectro de RMN ^1H do produto da reação de DCDNB com benzilamina | 17 |
| Figura 4. Espectro de RMN ^1H do produto monossustituído da reação de DCDNB com pirrolidina..... | 18 |
| Figura 5. Espectro de RMN ^1H do produto dissustituído da reação de DCDNB com pirrolidina..... | 19 |
| Figura 6. Formação do produto da reação de DCDNB, $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, com cicloexilamina, $10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$, a 25°C : a) corresponde ao DCDNB antes da reação; b) reação no tempo 10s; c) tempo 60s; d) tempo 180s; e) produto da reação no tempo 360s. | 25 |
| Figura 7. Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de cicloexilamina na reação com DCDNB a 25°C , em DMSO.. .. | 26 |
| Figura 8. Logaritmo natural da constante de velocidade da reação do DCDNB, $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, com cicloexilamina, $10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$, na presença de $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ de cloreto de cicloexilamônio, em DMSO. | 27 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Quantidade de amina adicionada em cada reação. | 9 |
| Tabela 2. Análise dos produtos das reações de DCDNB com aminas por ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H). | 20 |
| Tabela 3. Constantes de velocidade obtidas para diferentes concentrações da amina com DCDNB. | 21 |
| Tabela 4. Constantes de velocidade obtidas em diferentes temperaturas, DCDNB $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, cicloexilamina $0,1030 \text{ mol L}^{-1}$, sal da amina $0,01 \text{ mol L}^{-1}$, 25°C , em DMSO. | 22 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD: cromatografia de camada delgada

CDCl_3 : clorofórmio deuterado

CHCl_3 : clorofórmio

CHN: análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

DCDNB: 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno

DMSO: dimetilsulfóxido

NO_2 : nitro

Ts: tosil

N_3 : azida

RMN ^1H : ressonância magnética nuclear de próton

$\text{S}_{\text{N}}1$: substituição nucleofílica unimolecular

$\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$: substituição nucleofílica aromática

RESUMO

O 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, DCDNB, reage com aminas primárias em condições de temperatura e pressão ambientes, formando produtos monossustituídos, com deslocamento de um grupo nitro. As aminas secundárias formam produtos monossustituídos, com deslocamento de um grupo nitro, e dissustituídos, com deslocamentos de um grupo nitro e de um cloro.

O estudo cinético da reação entre o DCDNB e cicloexilamina mostra que a reação segue uma lei de segunda ordem global. A adição de cloreto de hexilamina às cinéticas não tem influência nas constantes de velocidade. Os parâmetros energéticos de ativação obtidos, sobretudo a entalpia e a entropia de ativação, são característicos de uma reação de substituição nucleofílica aromática e têm valores comparáveis a reações análogas.

1 INTRODUÇÃO

Aromaticidade do benzeno

O benzeno e seus derivados foram e são os compostos aromáticos mais estudados em química. Sabe-se que o benzeno possui seus seis núcleos de carbono localizados nos vértices de um hexágono regular plano. Todos os átomos de carbono e os orbitais p são equivalentes, dessa forma fica difícil definir 3 ligações π localizadas, sendo que cada orbital p se superpõe igualmente com seus orbitais p vizinhos, deslocalizando os 6 elétrons π no anel¹. Isso lhe confere reatividade frente a uma adição extra de carga eletrônica como nas adições nucleofílicas. Assim, o benzeno reage melhor com eletrófilos, na forma de substituições eletrofílicas. Portanto, não há reações de substituições nucleofílicas envolvendo o benzeno e seus derivados, com exceção às situações extremas de alta temperatura e pressão.

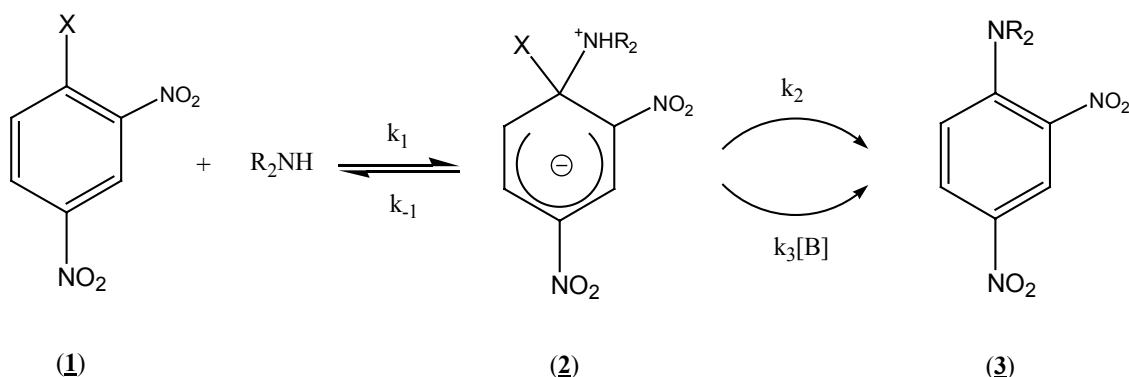
Mecanismo da substituição nucleofílica aromática (S_NAr)

A substituição nucleofílica em arenos é de pouca importância sintética porque é difícil de ser realizada. Entretanto, grupos substituintes elétron atraentes no anel facilitam essas reações, conforme mecanismo proposto por Bunnet e Zahler.²

Os grupos de saída, em geral, são haletos, dentre os quais, o mais eficiente é o flúor, pelo forte efeito indutivo³ que causa uma deficiência na densidade eletrônica do carbono ligado ao grupo de saída, resultando no ataque do nucleófilo. Também são bons grupos de saída: NO_2 , Ts, N_3 dentre outros.⁴ O mecanismo proposto para essa reação, Esquema 1, é do tipo adição-eliminação (adição do nucleófilo, seguida da eliminação do grupo de saída, restabelecendo-se a aromaticidade).

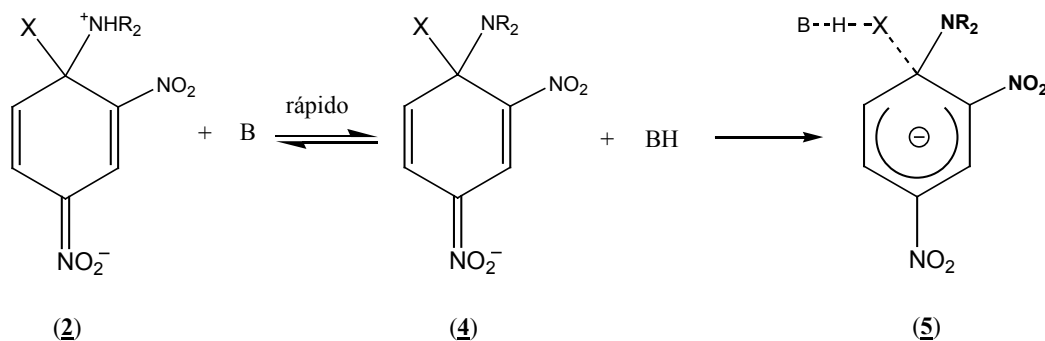
O Esquema 1 mostra a adição nucleofílica em reações de aminas com 2,4-dinitrobenzenos substituídos na posição 1.⁵

Quando o carbono do substrato, (**1**), ligado a um grupo de saída, (X), é atacado pela amina, resulta num complexo com carga residual negativa, denominado de complexo de Meisenheimer, ou complexo σ , ou complexo dipolar (**2**).



Esquema 1. Mecanismo S_NAr .

O intermediário (**2**) pode sofrer catálise básica, ($k_3[B]$), sendo rapidamente desprotonado à espécie (**4**) que, por catálise ácida geral, produzirá (**3**), pela eliminação do grupo de saída de (**5**), na etapa lenta da reação, (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Decomposição do intermediário (**2**).

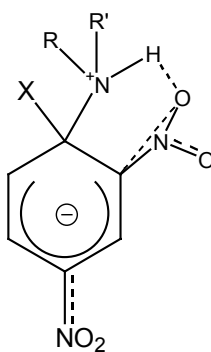
A etapa não catalisada (k_2) envolve a transferência de próton do nitrogênio da amina para o grupo de saída⁶ (etapa lenta), mas em solventes apróticos, a expulsão do grupo de saída é dificultada.^{5,7,8}

A polaridade do solvente também tem grande importância no mecanismo. Em solventes polares, como dimetilsulfóxido (DMSO), onde o aduto é estabilizado, a cinética seguida é de segunda ordem⁹, Equação 1.

$$v = k_{\text{obs}} [\mathbf{1}][\text{R}_2\text{NH}] \quad (\text{eq. 1})$$

Em solventes polares pobres, como clorofórmio, o mecanismo operante é catalisado por base, e as constantes de velocidade (s^{-1}) crescem com o aumento da concentração da amina. Isso é consequência da etapa determinante na formação do complexo e da complicada saída subsequente do HX. Dessa forma, a decomposição do complexo é uma etapa limitante que prefere seguir um caminho catalisado de menor energia.⁹ Em estudos anteriores^{6,10-12} foi observado que a transferência do próton de intermediários dipolares de 1,3,5-trinitrobenzenos para aminas, em DMSO, é cineticamente significativa.

Em caso de aminas secundárias, em reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ com o grupo de saída vizinho a um grupo nitro, a velocidade na etapa de transferência de próton é diminuída em relação às aminas primárias. Sugeriu-se^{8,13,14} que as aminas secundárias possuem um único próton ácido no aduto, o qual faz ligação de hidrogênio com o oxigênio do grupo nitro vizinho, como em (**6**). Entretanto, quando o solvente é DMSO, que é um bom aceptor de ligação de hidrogênio,¹⁵ pode haver uma competição pelo hidrogênio ácido. Quando o grupo de saída é o flúor,¹⁶⁻¹⁸ a ligação de hidrogênio tem uma influência acentuada.

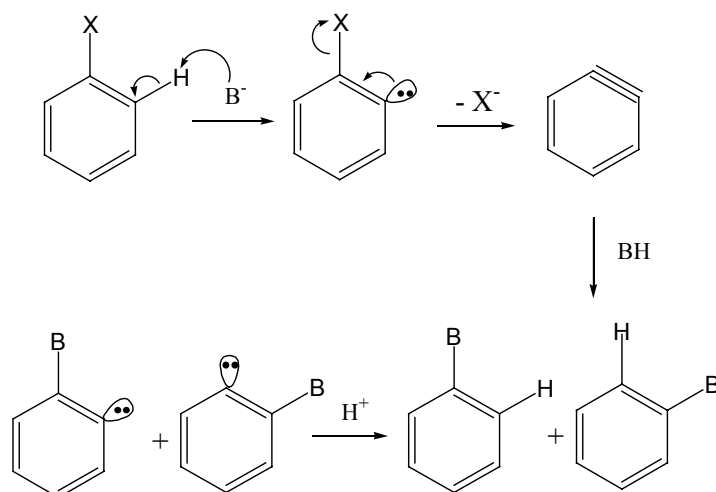


(**6**)

Mecanismo via benzino

Um estudo¹ com bromobenzeno, tratado com amideto em amônia líquida, (Esquema 3), mostrou um mecanismo de eliminação-adição passando por um intermediário benzino.

Na ligação “extra” do benzino, os orbitais sp^2 estão no mesmo plano do anel e não perturbam o sistema aromático e nem contribuem à ressonância; entretanto, é uma ligação fraca. A simetria do intermediário benzino permite que ele seja atacado por BH em ambas as posições como no Esquema 3. O fato da ordem de reatividade para X ser $Br > I > Cl > F$, quando B^- é NH_2^- em amônia líquida, evidencia que a reação não acontece via S_NAr .¹⁹ Em certas condições é possível reter (fazer o “trapping”) o benzino via reação de Diels-Alder²⁰ com, por exemplo, um furano.



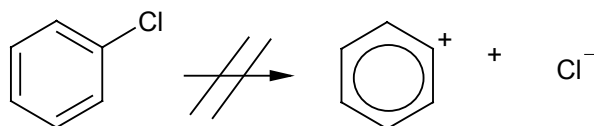
Esquema 3. Mecanismo via formação do benzino, onde B^- é uma base forte.

Substituição Nucleofílica Unimolecular (S_N1)

Haleto alquílicos podem sofrer reações onde o grupo de saída é deslocado por um nucleófilo com cinética de primeira ordem. Fatores como solvente e formação do carbocátion determinam a velocidade dessas reações. São

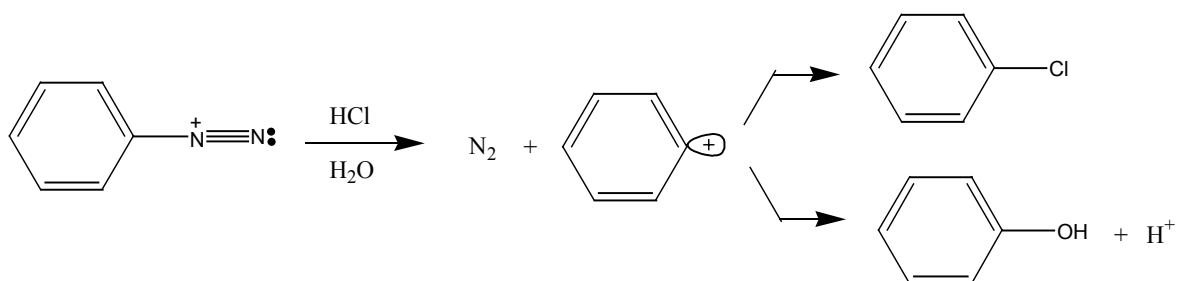
necessários grupos doadores de elétrons na estrutura para que a formação do carbocátion seja estabilizada.

Haleto de arila não reagem como os haleto de alquila nas substituições nucleofílicas unimoleculares conforme Esquema 4.



Esquema 4. Reação não concebida de substituição nucleofílica unimolecular do cloro benzeno.

A alta energia livre de ativação que impede a reação é consequência de dois fatores: primeiro porque a ligação cloro-carbono, no cloro benzeno, é mais forte que a ligação cloro-carbono no cloreto de *t*-butila.⁴ Isso é confirmado pela menor distância, cloro-carbono, do haleto de arila que é de 1,70 Å comparado com a ligação cloro-carbono de 1,78 Å no haleto de alquila. Segundo, por causa da instabilidade do cátion arila já que não há substituintes capazes de estabilizá-lo. Contudo, a única forma de reagir substratos aromáticos por S_N1 é via benzenodiazônio, onde é liberado N₂, Esquema 5.



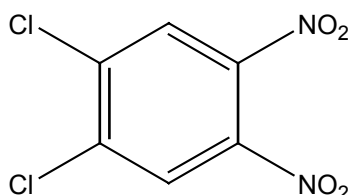
Esquema 5. Formação do cátion arila via benzenodiazônio (Reação de Sandmeyer).

As principais evidências quanto a uma substituição unimolecular são que i) a velocidade da reação é de primeira ordem em relação ao sal de diazônio e

independentemente das concentrações de Cl^- e OH^- ; ²¹ ii) os efeitos de substituintes sobre a velocidade da reação são consistentes com uma clivagem unimolecular do haleto de arila, sendo esta a etapa determinante da velocidade da reação. ²²

Substrato em estudo: 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno (DCDNB)

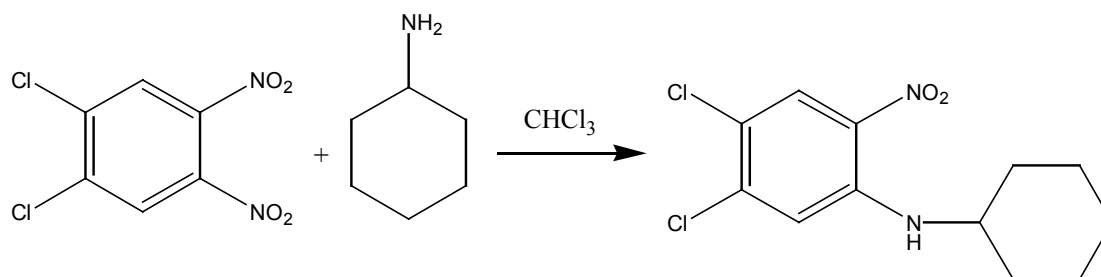
O DCDNB possui grupos elétron-atraentes localizados de forma estratégica, **(7)**.



(7)

Numa reação $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, espera-se que qualquer um dos grupos, o cloro ou o nitro, possa ser substituído por nucleófilos. Efeitos estéricos ^{23,24} e eletrônicos ²³ determinarão o grupo a ser substituído.

Reações com o substrato DCDNB foram estudadas, em nosso Laboratório, usando-se como nucleófilos a morfolina ²⁵ e o hidróxido de potássio. O mecanismo postulado foi o *SET* (*single electron transfer* ou simples transferência de elétrons), ²⁶ semelhante ao $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Também, foi reagido o DCDNB com cicloexilamina, ²⁷ em clorofórmio, resultando num produto da monossustituição de um grupo nitro, Esquema 6.



Esquema 6. Reação do DCDNB com cicloexilamina resultando na monossustituição do grupo nitro.

2 OBJETIVOS

- ✓ Preparar e caracterizar os produtos de reações entre o DCDNB e aminas primárias e secundárias.
- ✓ Estudar a cinética da reação entre DCDNB e a cicloexilamina em um solvente adequado.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos anteriores envolvendo as reações de substituição nucleofílica no DCDNB tiveram início com íon hidroxila, que produziu um derivado fenólico com a substituição de um grupo nitro. Estudos cinéticos dessa reação levaram à postulação do mecanismo via *SET*.²⁶ Inicialmente surpreendente, a substituição de um grupo nitro em substratos aromáticos tem sido observada em diversos experimentos citados na literatura,^{23,24} de forma diferente do que ocorre com as reações onde o nitro está ligado a substratos alifáticos, mas as explicações se resumem apenas à citação de efeitos estéricos e eletrônicos.²³

Estudos anteriores indicaram que a monossustituição do grupo nitro ocorre preferencialmente ao cloro nas reações do DCDNB com aminas primárias. Um segundo produto, fruto de duas substituições, de um grupo nitro e de um grupo cloro, foi obtido para algumas das reações realizadas com aminas secundárias, com rendimento inferior a 5%, exceto para a reação com a piperidina, cujo rendimento do produto dissustituído foi de 60%.²⁷

Portanto, buscar esclarecer se ocorrem a mono ou a diss substituição nas reações entre o DCDNB e aminas é a meta deste estudo, como continuidade de outros que têm mostrado resultados bastante interessantes.

4 PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

O substrato utilizado nas sínteses foi o DCDNB (Aldrich). As aminas utilizadas provenientes de fontes comerciais (Merck) foram purificadas por destilação fracionada. A cicloexilamina (Aldrich), utilizada nas medidas cinéticas, foi também purificada por destilação fracionada.

Os solventes usados em eluições, solubilizações, recristalizações e preparações foram obtidos de fontes comerciais (Dinâmica, F. Maia, Nuclear, Vetec e Grupo Química) sem purificação prévia.

O dimetilsulfóxido (DMSO), grau espectroscópico (J. T. Baker), foi utilizado como solvente para preparação de concentrações variadas de aminas e solubilização do DCDNB para as medidas cinéticas.

Ácido clorídrico P.A. 37% (F. Maia) foi utilizado na preparação do sal de cicloexilamina.

Clorofórmio deuterado (CIL – Cambridge Isotope Laboratories) foi usado para análise de RMN ^1H (ressonância magnética nuclear de próton). Sílica Gel 60 (MN Kiesegel e Macherey-Nagel) para cromatografia de coluna e placas de cromatografia de camada delgada, CCD, (Macherey-Nagel e Sigma) foram usadas no acompanhamento das reações.

Instrumentação

As análises de RMN de ^1H foram realizadas em espectrômetro Brucker – FT 200 MHz, Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Espectros de UV-VIS e corridas cinéticas foram feitos em um Espectrofotômetro

UV-VIS Hewlett Packard 8452A, com celas de quartzo de 2 mL, com caminho óptico de 1 cm do Laboratório de Catálise e Mecanismo de Reações da UFSC. Pontos de fusão dos produtos foram feitos em aparelho de Ponto de Fusão Microquímica MQAPF – 301, do Laboratório de Catálise e Mecanismo de Reações da UFSC.

Metodologia das preparações

As preparações foram realizadas em frascos de 20 mL, a temperatura ambiente, com agitação magnética por cerca de 2 (duas) semanas. Foram adicionados 0,3000 g (1,27 mmol) de DCDNB às soluções de aminas, em excesso de 12 vezes em relação ao DCDNB, em 10 mL de clorofórmio conforme esquema geral das reações, Esquema 7.

Tabela 1. Quantidade de amina adicionada em cada reação.

| Reação | Amina | Massa (g) - 15,2 mmol |
|-----------|-----------------------|-----------------------|
| 8 | <i>n</i> -propilamina | 0,8377 |
| 9 | dietilamina | 1,1112 |
| 10 | benzilamina | 1,6287 |
| 11 | pirrolidina | 1,0810 |

A formação dos produtos foi acompanhada por CCD com eluente diclorometano:hexano 1:1,3 (v/v).

Após duas semanas, foi deixado o solvente evaporar e os produtos foram recristalizados em etanol depois de purificados por cromatografia de coluna, usando-se, como eluente, diclorometano:hexano 1:1 (v/v).



Esquema 7. Esquema geral das reações de DCDNB com aminas.

Caracterização dos produtos das reações:

8) 1,2-dicloro-5-nitro-4-*n*-propilaminobenzeno: p.f: 83-84 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,24 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,06 (t, 3H); rendimento: 84%.

9) 1,2-dicloro-4-dietilamino-5-nitrobenzeno: óleo; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 8,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,42 (q, 4H, $J=6,99$ Hz), 1,08 (m, 4H, $J=7,02$ Hz); rendimento: 91%.

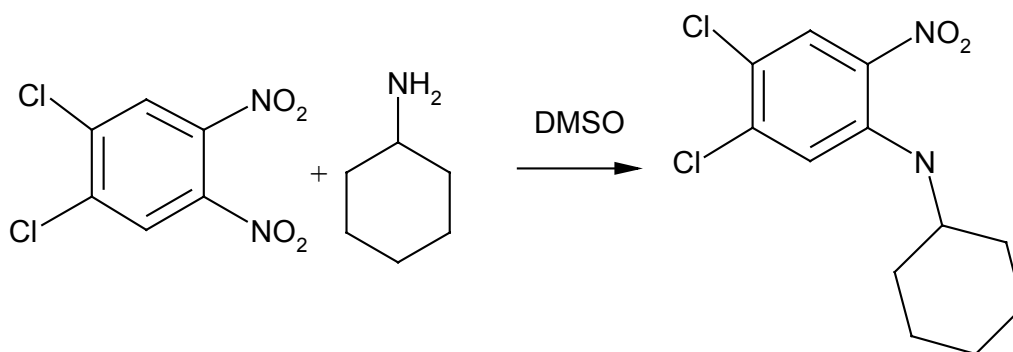
10) 4-benzilamino-1,2-dicloro-5-nitrobenzeno: p.f: 110 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 8,28 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 7,36 (m, 5H); rendimento 77%. Composto inédito.

11a) 1,2-dicloro-5-nitro-4-pirrolidinobenzeno: p.f: 130 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 7,83 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,19 (m, 4H), 1,99 (m, 4H); rendimento: 56%.

11b) 1-cloro-2,4-dipirrolidino-5-nitrobenzeno: p.f: 109 °C; RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 7,93 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 1,96 (m, 8H); rendimento: 31%.

Estudos cinéticos

A cinética da reação de substituição nucleofílica aromática de DCDNB com cicloexilamina foi acompanhada por espectrofotometria de UV-VIS, Esquema 8.



Esquema 8. Reação de substituição nucleofílica aromática entre DCDNB e cicloexilamina em DMSO.

Para o acompanhamento das cinéticas foram preparadas soluções estoques de cicloexilamina em DMSO variando-se de 0,0245 a 0,1010 mol L⁻¹. O Cloreto de cicloexilamônio foi preparado com HCl concentrado em éter etílico. A recristalização foi feita em etanol e éter etílico.

As corridas cinéticas foram realizadas, em condições de pseudo-primeira ordem, a 25 °C, com 20 µL de DCDNB (10⁻² mol L⁻¹) adicionados às cubetas de quartzo contendo 2 mL de solução de cicloexilamina, em DMSO, variando-se sua concentração em cada medida cinética. A algumas corridas cinéticas foram adicionadas sal da amina. A formação do produto monossustituído, 1,2-dicloro-4-cicloexilamina-5-nitrobenzeno, foi acompanhada em 448 nm.

Os parâmetros de ativação foram calculados a partir das constantes de pseudo-primeira ordem, utilizando-se a Equação 2, determinadas a 25, 35, 45 e 55°C, em concentrações fixas de 0,1010 mol L⁻¹ em DMSO da amina e 0,01 mol L⁻¹ de cloreto de cicloexilamônio. Do gráfico de ln k_{obs} versus 1/T, obtém-se o valor de E_a, que aplicado à Equação 3, resulta no valor da entalpia de ativação.

A entropia de ativação é calculada pela Equação 4; a energia livre de ativação, pela Equação 5.

$$\ln k_{\text{obs}} = \ln A - E_a/RT \quad (\text{eq. 2})$$

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (\text{eq. 3})$$

$$\Delta S^\ddagger = R (\ln A - \ln T - 24,76) \quad (\text{eq. 4})$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (\text{eq. 5})$$

nas equações :

k_{obs} = constante de velocidade.

R = constante dos gases.

T = temperatura em K.

A = fator de frequência.

E_a = energia de ativação.

ΔH^\ddagger = entalpia de ativação.

ΔS^\ddagger = entropia de ativação.

ΔG^\ddagger = energia livre de ativação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente, sendo acompanhadas por CCD durante duas semanas. O excesso de amina, 12 vezes em relação ao DCDNB, foi usado como forma de garantir a completa transformação deste, no tempo razoavelmente aceitável de duas semanas. Em média, as reações incluídas neste trabalho demoraram 24 horas, onde algum produto já podia ser observado por CCD.

DCDNB com aminas primárias

Conforme os resultados já apresentados,²⁷ as reações do DCDNB com as aminas primárias *n*-propilamina e benzilamina, nas mesmas condições experimentais, forneceram produtos de monossusbtituição de um grupo nitro com rendimentos de 84 e 77%, respectivamente. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos de coloração alaranjada.

DCDNB com aminas secundárias

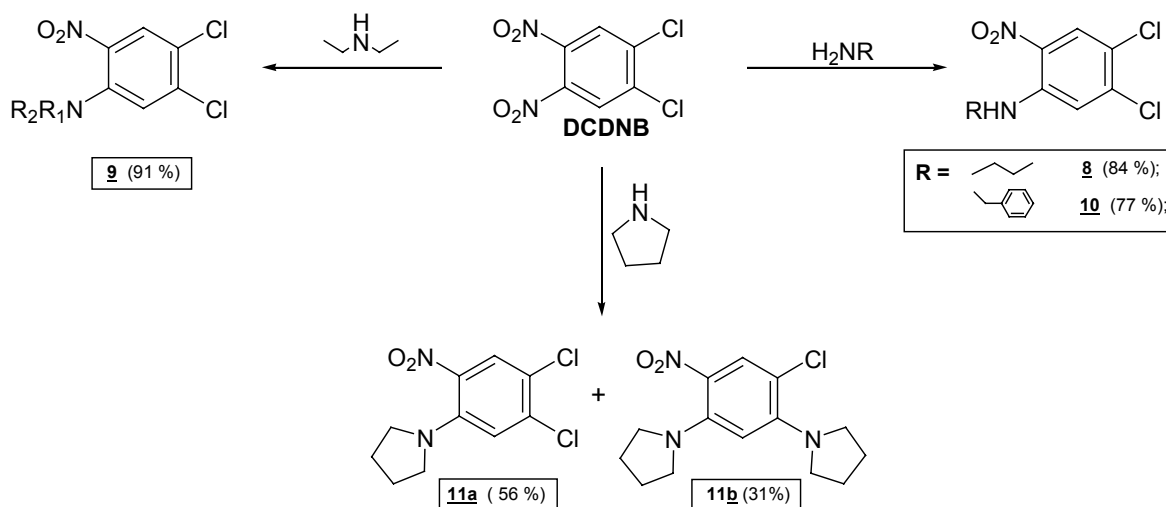
Nas reações entre o DCDNB com as aminas secundárias, dietilamina e pirrolidina, o produto da monossusbtituição de um grupo nitro foi obtido como

produto majoritário, com rendimentos de 91% e 56%, respectivamente. O derivado da dietilamina foi preparado na forma de um óleo de coloração vermelha, enquanto que o da pirrolina foi sintetizado como um sólido de coloração alaranjada intensa.

De todas as reações estudadas no trabalho, a reação entre o DCDNB e a pirrolidina foi a única que forneceu um produto de diss substituição, de um grupo nitro e de um grupo cloro, com rendimento de 31%. A obtenção de um segundo produto apenas para a reação com pirrolidina indica que essa amina secundária, com sistema rígido, é mais nucleofílica que as demais aminas, primárias ou secundárias de cadeia aberta. Essa observação está de acordo com os resultados já apresentados,²⁷ i.e., em reações com outra série de aminas primárias e secundárias, apenas a piperidina forneceu o produto de diss substituição, com rendimento de 60%, ou seja, duas vezes maior do que o da pirrolidina. Diferenças entre as velocidades de reações para uma série de nucleófilos da mesma família já foram citadas inúmeras vezes na literatura, e as diferenças entre as velocidades podem chegar a mais de 10.000 vezes entre duas aminas de estruturas parecidas.²⁸ Comparando as duas aminas secundárias de sistema rígido, a pirrolidina se mostrou menos nucleofílica que a piperidina, e ambas se mostraram mais reativas que as demais aminas secundárias na substituição de um segundo grupo na molécula, no caso o cloro.

Um provável produto da diss substituição de um grupo nitro e de um cloro foi obtido também para a dietilamina, todavia com rendimento em torno de 3%. Notou-se, para todas as reações, a presença de um subproduto com cerca de 3% de rendimento.

O Esquema 9 resume os principais produtos obtidos nas mesmas condições experimentais.



Esquema 9. Ilustração geral dos resultados da reação entre DCDNB com aminas.

Caracterização dos produtos

Os produtos das reações do DCDNB com as diferentes aminas tiveram suas estruturas caracterizadas por espectros RMN de 1H obtidos em um aparelho de 200 MHz, utilizando $CDCl_3$ como solvente.

A Figura 1 apresenta o espectro do produto (**8**) da reação entre DCDNB e *n*-propilamina, 1,2-dicloro-4-*n*-propilamino-5-nitrobenzeno, obtido com 84% de rendimento. O singlete observado em 8,28 ppm corresponde ao hidrogênio vizinho ao grupo nitro e cloro (Ha). Em 6,96 ppm aparece o singlete correspondente ao outro hidrogênio (Hb). Em 7,97 ppm um sinal largo é atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amino (Hc), deslocado para campo baixo devido aos efeitos eletrônicos e à ligação de hidrogênio do grupo amínico com o nitro vizinho. O multiplete centrado em 3,24 ppm é atribuído aos hidrogênios do carbono vizinho ao nitrogênio amínico (Hd). Os dois hidrogênios do carbono β amínico aparecem em 1,75 ppm como multiplete (He). O tripleto em 1,06 ppm corresponde aos hidrogênios da metila do grupo propilamino (Hf). Resíduo de clorofórmio é observado em 7,26 ppm, e em 1,56 ppm é observada a presença de água. Um quarteto em 3,77 ppm e um tripleto em 1,24 ppm correspondem a resíduos de etanol utilizado na recristalização do composto.

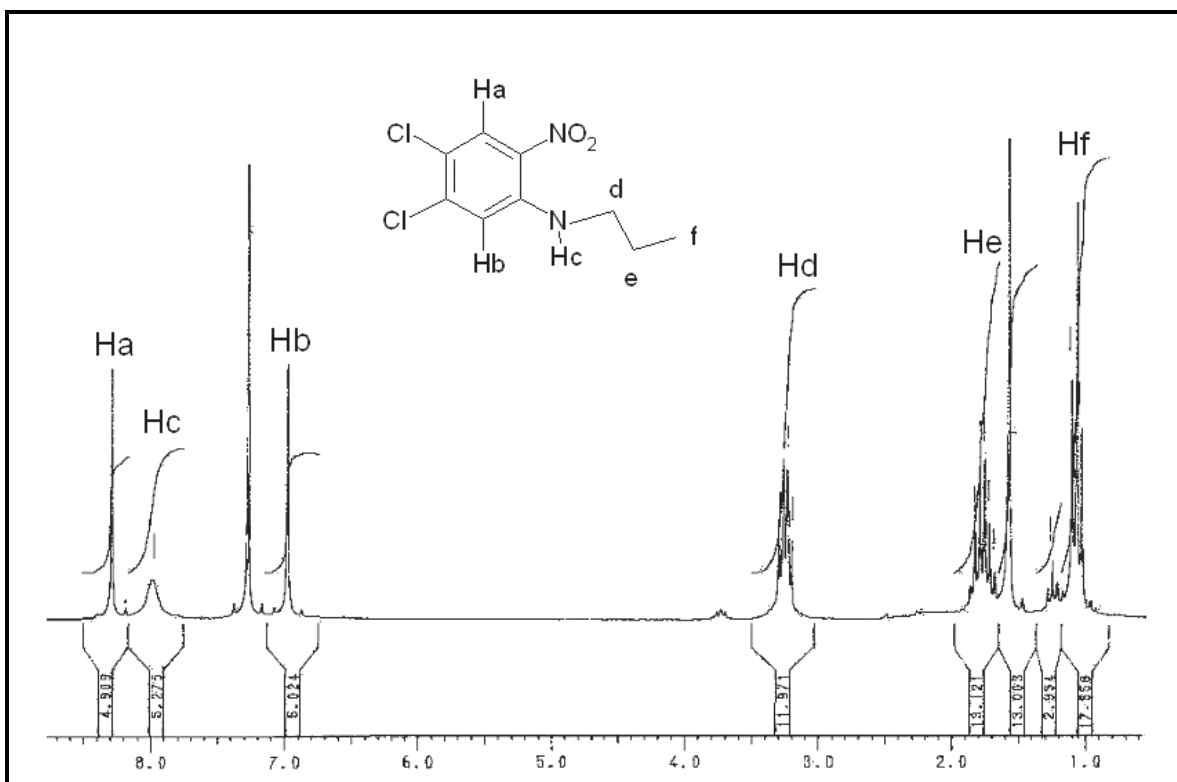


Figura 1. Espectro de RMN ^1H do produto da reação de DCDNB com *n*-propilamina.

Na reação entre DCDNB e dietilamina, o produto de monossustituição de um grupo nitro, 1,2-dicloro-4-dietilamino-5-nitrobenzeno (**9**), foi obtido com 91% de rendimento, e seu espectro de RMN de ^1H é apresentado na Figura 2. Os singletos em 7,76 e 7,15 ppm correspondem aos hidrogênios aromáticos (Ha) e (Hb), respectivamente. Em 3,12 ppm é observado o quarteto correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes ao nitrogênio do grupo amino (Hc). Em 1,08 ppm é observado o tripleto correspondente às metilas da porção amínica (Hd).

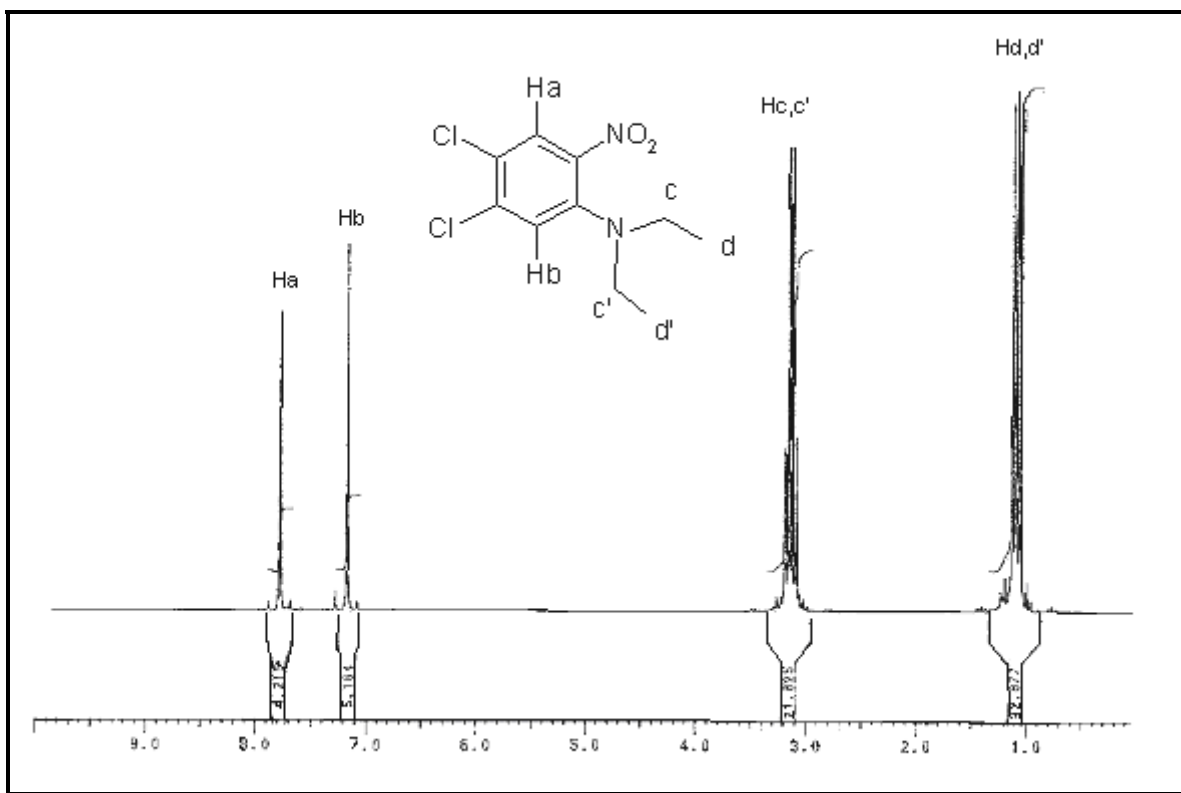


Figura 2. Espectro de RMN ^1H do produto monossustituído da reação de DCDNB com dietilamina.

Da reação com benzilamina foi obtido o produto 4-benzilamino-1,2-dicloro 5-nitrobenzeno (**10**), com rendimento de 77%, cujo espectro de RMN de ^1H está apresentado na Figura 3. O singlete observado em 8,28 ppm é atribuído à sobreposição de dois sinais, relativo aos hidrogênios (Ha ao Hc). O outro hidrogênio aromático (Hb) é observado na forma de um singlete em 7,36 ppm. Os hidrogênios referentes ao anel aromático da amina (He) são observados na forma de um multipeto em 7,36 ppm. Em 4,50 ppm é observado o dupeto correspondente aos hidrogênios ligados ao carbono adjacente ao nitrogênio do grupo amina (Hc). É verificada a presença de água e etanol, como impurezas, em 1,25 e 1,58 ppm, respectivamente.

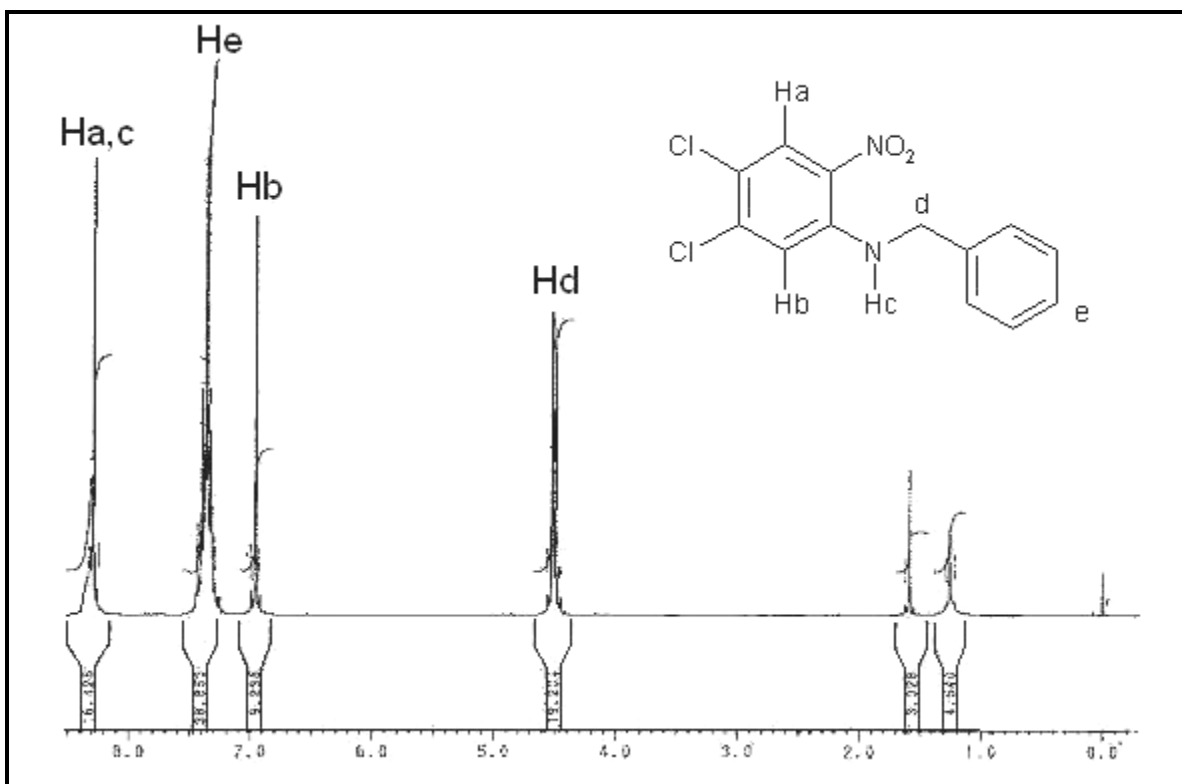


Figura 3. Espectro de RMN ^1H do produto da reação de DCDNB com benzilamina.

Da reação entre DCDNB com a amina cíclica pirrolidina foram isolados dois produtos: o monossustituído de um grupo nitro, 1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno (**11a**), obtido com rendimento de 56%, e o dissustituído de um grupo nitro e também de um grupo cloro, 1-cloro-2,4-dipirrolidino-5-nitrobenzeno (**11b**), em 31% de rendimento.

O espectro de RMN de ^1H do produto **11a** está apresentado na Figura 4. O singlete 7,83 ppm corresponde ao hidrogênio aromático Ha. O singlete em 7,00 ppm corresponde ao hidrogênio aromático Hb. Em 3,19 ppm é verificado um tripleto referente aos hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes ao nitrogênio do grupo amino (Hc) e, em 1,99 ppm, um multiplete é atribuído aos hidrogênios restantes da porção pirrolidínica da molécula (Hd). A presença de água é observada em 1,60 ppm; a de hexano, em 1,23 e 0,88 ppm, ambos presentes como impurezas.

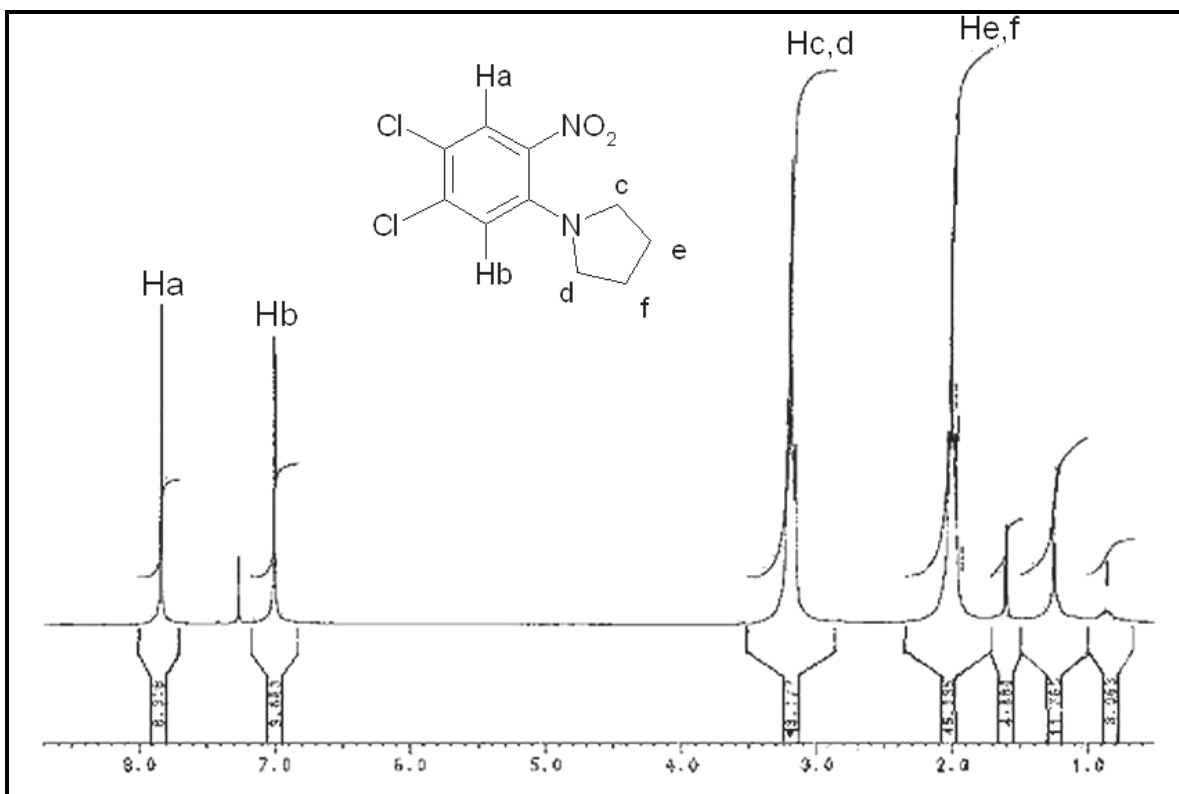


Figura 4. Espectro de RMN ^1H do produto monossustituído da reação de DCDNB com pirrolidina.

O espectro de RMN de ^1H do produto **11b** é visto na Figura 5. O singlete em 7,93 ppm corresponde ao hidrogênio aromático ligado ao carbono localizado entre os grupos nitro e cloro (Ha). Em 5,97 ppm é observado um singlete atribuído ao hidrogênio aromático localizado entre os dois grupos aminos (Hb). Dois tripletos são observados no espectro em 3,56 ppm, correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos do nitrogênio adjacente ao grupo nitro (Hc,d), e em 3,21 ppm, atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos do nitrogênio adjacente ao cloro (Hg,h). Um multipletto em 1,97 ppm é atribuído aos demais hidrogênios dos grupos pirrolidínicos ligados à molécula (He,f,i,j). A presença de impurezas, água em 1,58 ppm e hexano em 1,23 e 0,88 ppm, pode ser observada.

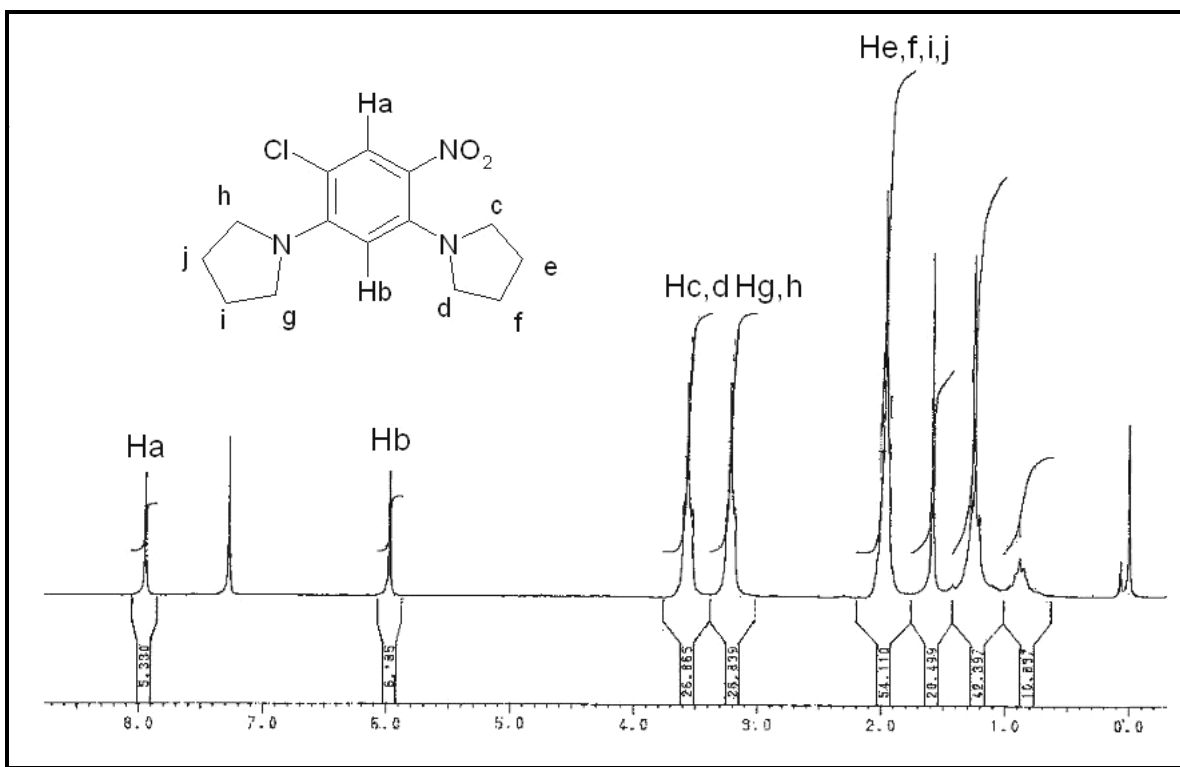


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do produto dissustituído da reação de DCDNB com pirrolidina.

As caracterizações por RMN de ^1H dos compostos apresentados neste trabalho estão de acordo com as de compostos similares obtidos em etapas anteriores deste mesmo projeto de pesquisa, para alguns dos quais, além das caracterizações por RMN de ^1H , também foram obtidos CHN e estruturas de raio-x.²⁷

Os compostos obtidos neste trabalho, na forma de sólidos, também foram enviados para análise elementar de CHN, para terem suas purezas testadas. Todavia, devido a problemas na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC, os resultados não foram disponibilizados até a data de conclusão do presente relatório.

Os resultados das análises de RMN de ^1H estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Análise dos produtos das reações de DCDNB com aminas por ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H).

| Produto | Nucleófilo | H aromát. - δ (ppm)/ multiplic./ Int. | H amín. - δ (ppm) / multiplic./ Int. | H alquí. - δ (ppm)/ multiplic./ Int. |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>8</u> | <i>n</i>-propilamina | Ha – 8,28 / s / 1H Hb – 6,96 / s / 1H | Hc – 7,97 / s / 1H | Hd – 3,24 / m / 2H He – 1,75 / m / 2H Hf – 1,06 / t / 3H |
| <u>9</u> | dietilamina | Ha – 7,76 / s / 1H Hb – 7,15 / s / 1H | | Hc e Hc' – 3,12 / q / 4H Hd e Hd' – 1,08 / t / 4H |
| <u>10</u> | benzilamina | Ha – 8,28 / s / 1H Hb – 6,95 / s / 1H | Hc – 8,28 / s / 1H | Hd – 4,50 / d / 2H He – 7,36 / m / 5H |
| <u>11a</u> | pirrolidina | Ha – 7,83 / s / 1H Hb – 7,00 / s / 1H | | Hc e Hd – 3,19 / t / 4H He e Hf – 1,99 / m / 4H |
| <u>11b</u> | pirrolidina | Ha – 7,93 / s / 1H Hb – 5,97 / s / 1H | | Hc e Hd – 3,56 / t / 4H Hg e Hh – 3,21 / t / 4H He, Hf, Hi e Hj – 1,96 / m / 8H |

Resultados cinéticos

O acompanhamento da cinética da reação entre DCDNB e cicloexilamina foi feito no comprimento de onda de 448 nm, pois, nessa região, as absorções do substrato DCDNB e do produto da reação são bem distintas, como mostra a série espectral da Figura 6.

A amina foi sempre usada em excesso em relação ao substrato para garantir a condição de pseudo-primeira ordem. As medidas foram seguidas por 3 a 4 vezes o tempo de meia vida. Algumas medidas cinéticas foram realizadas com

0,01 mol L⁻¹ de sal de cloreto da cicloexilamina, parte B. Na parte C, as concentrações de sal da amina foram variadas de 0,01 a 0,05 mol L⁻¹, com concentração constante de amina. As constantes de velocidade calculadas estão na Tabela 3.

Tabela 3. Constantes de velocidade obtidas para diferentes concentrações da amina com DCDNB. Média de 3 ou 4 medidas.

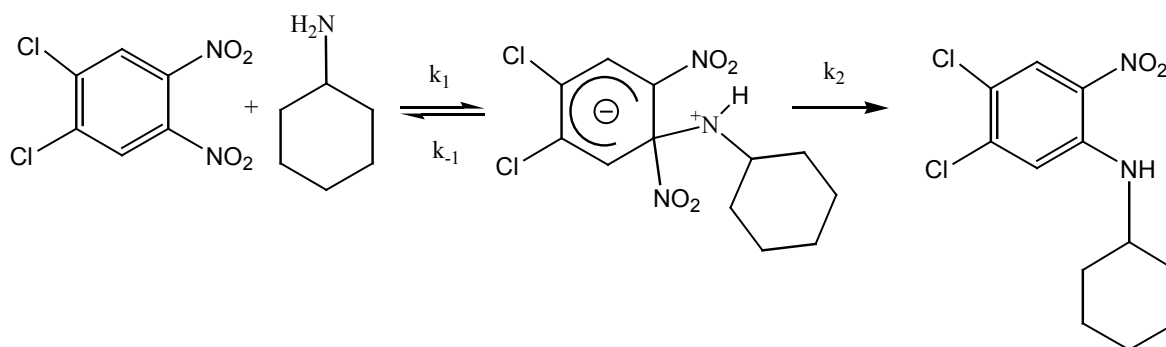
| [Cicloexilamina] (mol L ⁻¹) | [sal da amina] (mol L ⁻¹) | k _{obs} (10 ⁻³ s ⁻¹) | k _{esp} ^a (L mol ⁻¹ s ⁻¹) |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Parte A | | | |
| 0,0245 | | 0,758 | 0,031 |
| 0,0356 | | 1,110 | 0,031 |
| 0,0539 | | 1,710 | 0,032 |
| 0,0604 | | 1,900 | 0,031 |
| 0,0828 | | 2,550 | 0,031 |
| 0,1010 | | 3,050 | 0,030 |
| Parte B | | | |
| 0,0626 | 0,010 | 1,717 | 0,028 |
| 0,0813 | 0,010 | 2,493 | 0,031 |
| 0,1017 | 0,010 | 3,017 | 0,030 |
| Parte C | | | |
| 0,1000 | 0,010 | 3,030 | 0,030 |
| 0,1000 | 0,030 | 3,010 | 0,030 |
| 0,1000 | 0,050 | 3,000 | 0,030 |

^a k_{esp} = k_{obs} / [amina].

O gráfico de k_{obs} em função de concentração de amina, parte A, é linear, Figura 7 (coeficiente de correlação de 0,9994), mostrando que a cinética é de primeira ordem em relação ao substrato DCDNB.

A k_{obs} cresce com o aumento da concentração de amina, enquanto k_{esp} (constante específica) permanece praticamente invariável. Dessa forma, a equação k_{obs} = k_{esp} [Amina] satisfaz a equação de reta condizente com uma cinética de primeira ordem em relação à amina. Isso demonstra que uma segunda molécula de amina não atua como catalisador da reação, como se poderia esperar (catálise básica). Portanto, a segunda etapa pode ocorrer por uma transferência direta do próton para o grupo de saída (nitro). Assim sendo, a reação segue uma

lei de segunda ordem global, característica para substituição nucleofílica aromática com nucleófilos neutros em DMSO.⁹ Quando da adição de sal, para estudar seu efeito na reação, parte B, não houve mudanças significativas nos resultados. Já na parte C, a concentração de amina manteve-se constante, enquanto variava-se a concentração de sal da amina. A k_{obs} , assim como k_{esp} , não foram afetadas. Dessa forma, o sal da amina não deve participar da etapa lenta da reação. Como o cloreto de amina tende a estabilizar espécies iônicas formadas durante a reação, a formação do complexo de Meisenheimer não deve ser a etapa determinante da reação. Portanto, a etapa lenta deve ser a expulsão do grupo de saída, Esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo da reação de DCDNB com cicloexilamina.

As constantes de velocidade da reação em diferentes temperaturas estão listadas na Tabela 4.

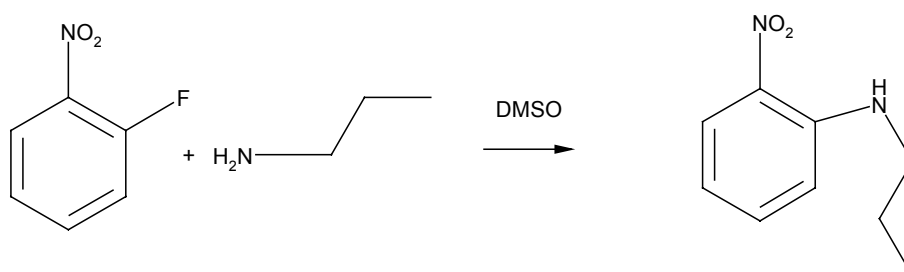
Tabela 4. Constantes de velocidade obtidas em diferentes temperaturas, DCDNB 10^{-4} mol L⁻¹, cicloexilamina 0,1030 mol L⁻¹, sal da amina 0,01 mol L⁻¹, 25 °C, em DMSO.

| Temperatura (°C) | k_{obs} (s ⁻¹ 10 ⁻³) |
|------------------|-----------------------------------------------|
| 25 | 3,017 |
| 35 | 4,967 |
| 45 | 7,473 |
| 55 | 10,27 |

O gráfico de Arrhenius, Figura 8 (coeficiente de correlação de 0,9975), é linear (Equação 2) e fornece o valor de E_a . Através das Equações 3, 4 e 5 foram obtidos os valores ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger e ΔG^\ddagger , listados abaixo:

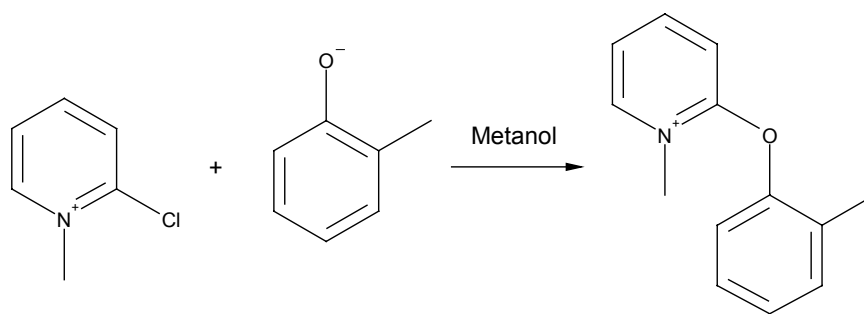
- $E_a = 7,97 \text{ kcal/mol}$.
- $\Delta H^\ddagger = 7,37 \text{ kcal/mol}$.
- $\Delta S^\ddagger = -45,55 \text{ cal/mol K}$
- $\Delta G^\ddagger = 20,95 \text{ kcal/mol}$

A reação de *n*-propilamina com *o*-fluornitrobenzeno, em DMSO²⁹, Esquema 11, tem entropia de ativação de -55 cal/mol K . Esse valor de entropia explica a maior perda de graus de liberdade desta reação comparativamente com a reação de cicloexilamina com DCDNB, mostrado no Esquema 8, para o qual a entropia de ativação de $-45,55 \text{ cal/mol K}$ indica ser menos ordenada.



Esquema 11. Reação de substituição nucleofílica aromática entre *o*-fluornitrobenzeno e *n*-propilamina, em DMSO.

Já quando o substrato iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio reagiu com um fenóxido, em metanol³⁰, Esquema 12, a entropia de ativação foi de $-39,26 \text{ cal/mol K}$, maior que para a reação de DCDNB com cicloexilamina, mas numa dimensão semelhante. A E_a para reação do metilpiridínio com fenóxido, $10,03 \text{ kcal/mol}$, é maior que a da reação do DCDNB com cicloexilamina, $7,97 \text{ kcal/mol}$. É necessário transpor uma barreira energética maior no substrato piridínico do que no DCDNB, que possui grupos elétron-atraentes que melhor dispersam a carga residual do intermediário, o que diminui a barreira energética.



Esquema 12. Reação de substituição nucleofílica aromática entre iodeto de 2-cloro-1-metilpiridinium e o-metilfenóxido.

O acompanhamento espectral da reação, Figura 6, mostra dois pontos isobésticos, indicando um equilíbrio de duas espécies distintas durante o processo reacional. Os pontos isobésticos indicam aumento da absorbância, devido à formação do produto da reação, que é cancelado a cada momento pela diminuição da absorbância devido ao desaparecimento do DCDNB. Portanto, a reação de DCDNB com cicloexilamina produz apenas um produto onde há formação de espécies distintas em equilíbrio durante a reação.

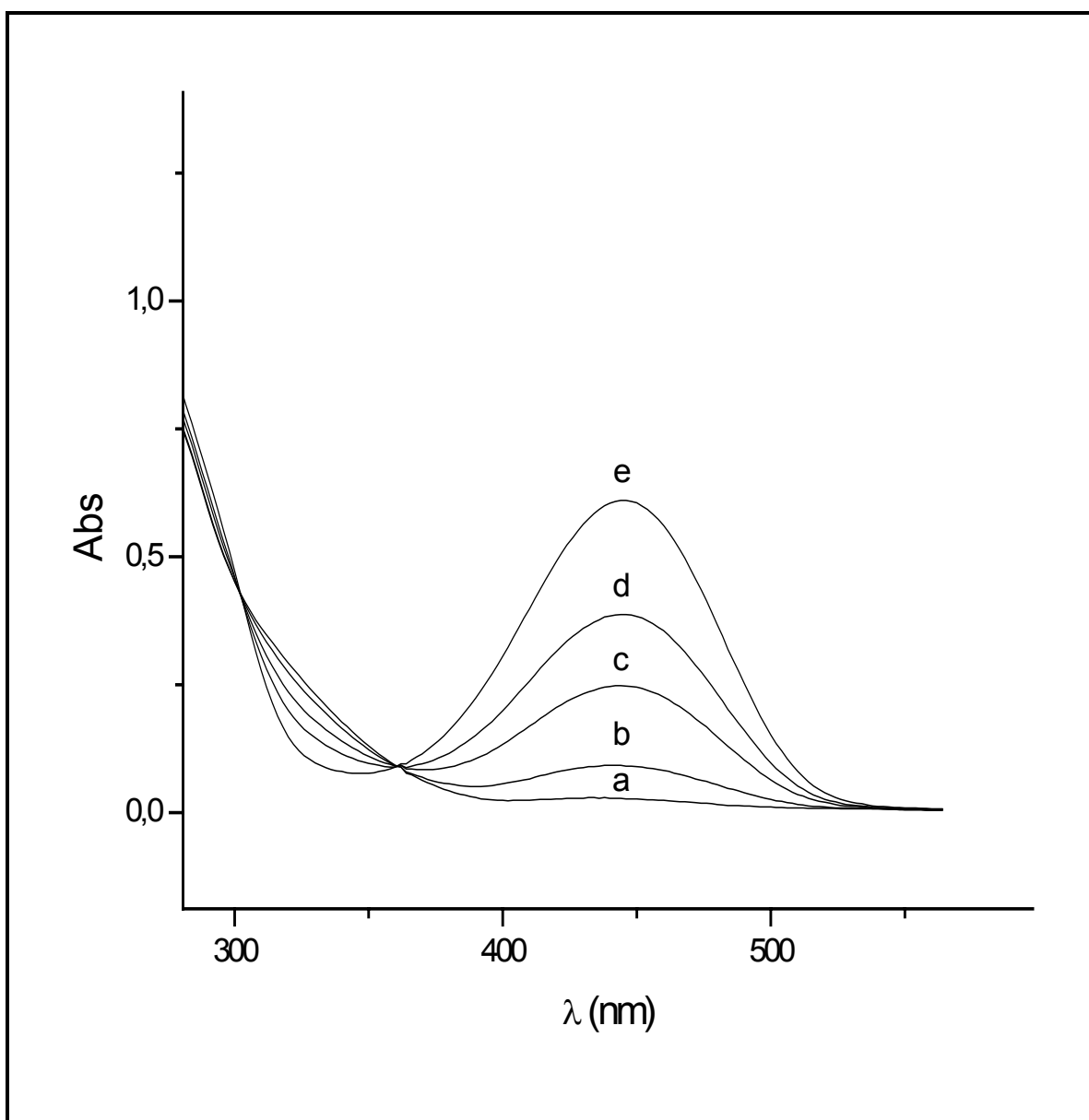


Figura 6. Formação do produto da reação de DCDNB, 10^{-4} mol L^{-1} , com cicloexilamina, 10^{-1} mol L^{-1} , a 25 °C: a) corresponde ao DCDNB antes da reação; b) reação no tempo 10s; c) tempo 60s; d) tempo 180s; e) produto da reação no tempo 360s.

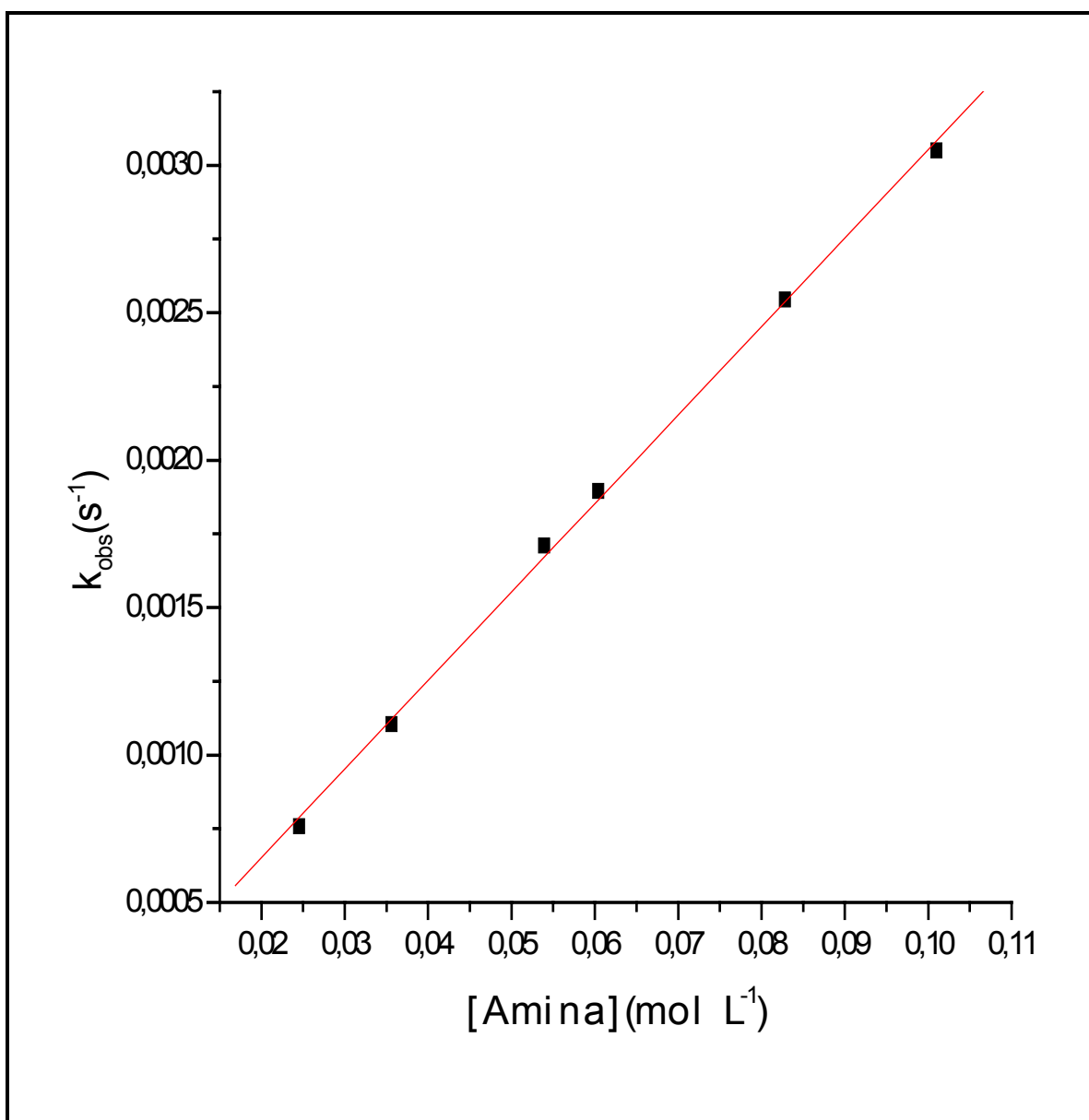


Figura 7. Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de cicloexilamina na reação com DCDNB a 25° C, em DMSO.

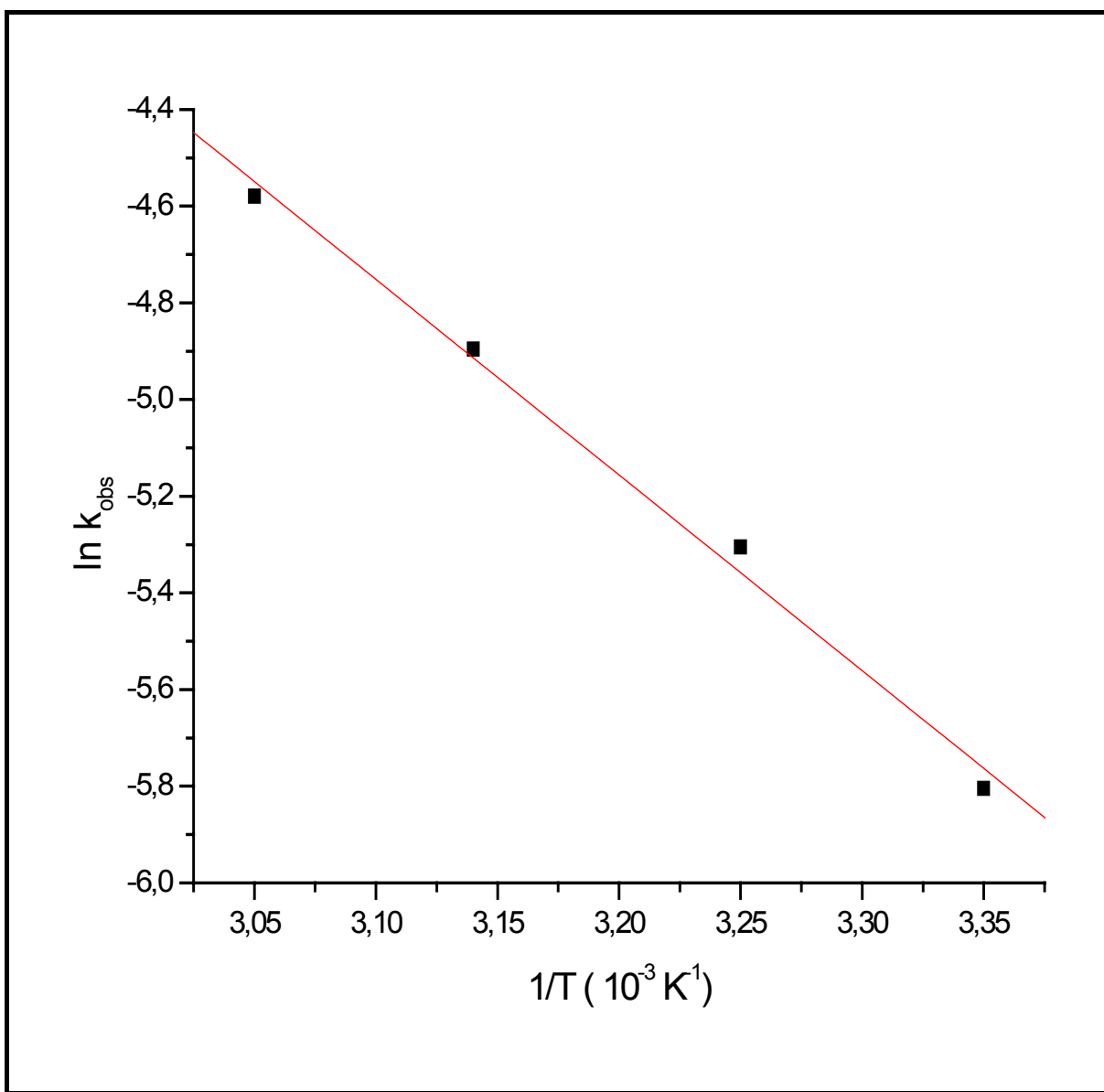


Figura 8. Logaritmo natural da constante de velocidade da reação do DCDNB, $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, com cicloexilamina, $10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$, na presença de $10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ de cloreto de cicloexilamônio, em DMSO.

6 CONCLUSÃO

- ✓ O DCDNB reage com aminas primárias e secundárias, com a substituição de um ou de dois grupos de saída.
- ✓ Com aminas primárias, há formação do produto monossustituído (substituição de um grupo nitro).
- ✓ Aminas secundárias reagem com DCDNB formando produtos mono e dissustituídos (substituição de um nitro e de um nitro e um cloro).
- ✓ A cinética de DCDNB com cicloexilamina segue uma lei de segunda ordem global, típica de reações de substituição nucleofílica aromática por mecanismo S_NAr .
- ✓ A cinética da reação não mostra existência de catálise básica.
- ✓ A etapa determinante da reação deve ser a expulsão do grupo de saída.
- ✓ Os parâmetros de ativação obtidos são característicos de uma S_NAr .

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MCMURRY, J. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos. Vol. 1 4ª Ed. 1996, 521.
2. BUNNET, J. F.; ZAHLER, R. E. Aromatic nucleophilic substitution reactions. **Chem. Rev.** 49, 273, 1951.
3. HYIAMA, T. **Organofluorine compounds – chemistry and applications**. Berlin: Springer-Verlag. 2000, 121.
4. STOCK, L. M. **Reações de substituição aromáticas**. São Paulo: Edgard Blucher. 1969, 75-100.
5. ORVIK, J.A. ; BUNNET, J. F. Kinetics of the Separately Observable Formation and Decomposition of the Intermediate Complex in Aromatic Nucleophilic Substitution. Reactions of 2,4-Dinitro-1-naphtyl Ethyl Ether with *n*-Butyl- and *t*-butylamine in Dimethyl Sulfoxide Solution. **J. Am. Chem. Soc.** 92:8, 2417-2427, 1970.
6. CRAMPTON, M. R.; GIBSON, B. The Stabilities of Meisenheimer Complexes. Part 25. Kinetic Studies of the Reaction of 1,3,5-Trinitrobenzene with Aliphatic Amines in Dimethyl Sulphoxide. **J. Chem. Soc., Perkin Trans 2**. 533-539, 1981.
7. BERNASCONI, C. F. Mechanisms and reactivity in aromatic nucleophilic substitution reactions. **MTP Int. Ver. Sci.: Org. Chem. Ser. One**. 3, 33-63, 1973.
8. BERNASCONI, C. F. Kinetic behavior of short-lived anionic σ complexes. **J. Am. Chem. Soc.** 11, 147-152, 1978.

9. FORLANI, L. Are weak interactions responsible for kinetic catalytic behavior in S_NAr reactions? **Journal of Physical Organic Chemistry**. 12(6), 417-424, 1999.
10. BERNASCONI, C. F. Intermediates in nucleophilic aromatic substitution. II. Temperature-jump study of the interaction of 1,3,5-trinitrobenzene with aliphatic amines in 10% dioxane-90% water. Concurrent nucleophilic attack on the aromatic carbon and on the nitro group. **J. Am. Chem. Soc.** 92, 129-137, 1970.
11. BERNASCONI, C. F.; MULLER, M. C.; SCHIMID, P. Intermediates in nucleophilic aromatic substitution. Rate-limiting proton transfer in the formation of Meisenheimer complexes between 1,3,5-trinitrobenzene and amines. The effect of dimethyl sulfoxide on proton-transfer rates. Relative leaving-group abilities of amines and alkoxide ions. **J. Org. Chem.** 44, 3189-3196, 1979.
12. BUNCEL, E.; EGGIMANN, W. Base catalysis of σ -complex formation between 1,3,5-trinitrobenzene and aniline in dimethyl sulfoxide. Rate limiting proton transfer. **J. Am. Chem. Soc.** 99, 5958-5964, 1977.
13. BERNASCONI, C. F., ROSSI, R. H. Influence of the o-nitro group on base catalysis in nucleophilic aromatic substitution. **J. Org. Chem.** 41, 44-49, 1976.
14. AYEDIRAN, D.; BANKOLE, T. O.; HIRST, J.; ONYIDO, I. Kinetics of the reactions of piperidine, n-butylamine, morpholine, and benzylamine with 2,4-dinitrophenyl phenyl ether. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2**. 1580-1583, 1977.

15. KAMLET, M. J.; TAFT, R. W. The solvatochromic comparison method. I. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. **Journal of the American Chemical Society**. 98(2), 377-383, 1976.
16. REES, C. W.; CAPON, B. Reaction mechanisms. **Ann. Rept. Progr. Chem.** 59, 207-254, 1963.
17. PIETRA, F.; VITALL, D. Bifunctional catalysis in activated nucleophilic aromatic substitution. **Tetrahedron Lett.** 46, 5701-5706, 1966.
18. MURTO, J.; Nucleophilic reactivity. IX. Kinetics of the reactions of hydroxide ion and water with picrylic compounds. **Acta Chem. Scand.** 20, 310-322, 1966.
19. ROBERTS, J. D.; *et al.* Mechanism of aminations of halobenzenes. **J. Am. Chem. Soc.** 78, 601-611, 1956.
20. BERRY, R. S.; *et al.* The absorption spectrum of gaseous benzyne. **J. Org. Chem. Soc.** 84, 3570-3577, 1962.
21. MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. New York: John Wiley and Sons. 3th ed. 1985. 579.
22. LEWIS, L. S.; MILLER, E. B. Effect of structure of the alkyl group on the rates of decomposition of alkyl-substituted benzenediazonium salts. **J. Org. Chem. Soc.** 75, 429-432, 1953.
23. BECK, R. J. Nucleophilic Displacement of aromatic nitro groups. **Tetraedron**. 34, 2057-2068, 1978.

24. SENSKEY, M. D; BRADSHAW, J. D; TESSIER, C. A; YOUNGS, W. I. Aryl Nitro Group Substitution by Primary and Secondary Amines. **Tetrahedron Letters**. 36:35, 6217-6220, 1995.
25. ZUCCO, C; NEVES, A; VENCATO, I. 1-cloro-2,4-dimorpholino-5-nitrobenzene. **Acta Crystallographica Section C**. Part 4, 55, 654-656, 1999.
26. ZUCCO, C. **Mecanismo da reação de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno com o íon hidróxido**. Trabalho submetido ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina para professor titular. Florianópolis. 1995.
27. a) MENEZES, F. G.; RICARDO, J.; ZUCCO, C. Substituição Nucleofílica Aromática em 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno In: ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 14, 2004, Guarapuava. **XIV Encontro de Química da Região Sul - Livro de Resumos**. Guarapuava: Gráfica da Unicentro, 10 de novembro de 2004. QO 056.
- b) MENEZES, F. G.; RICARDO, J.; ZUCCO, C. Nitro ou cloro substituição nas reações de 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno com aminas. In: REUNIÃO ANUAL – SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 28, 2005. Poços de Caldas. **28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – Livro de Resumos**. Poços de Caldas: Sociedade Brasileira de Química, 30 de maio de 2005. QO 070.
28. BUNNET, J. F; CARTAÑO, A. V. Differing behavior of pyrrolidine and piperidine as nucleophiles toward 2,4-dinitrophenyl and 2,4-dinitro-6-methylphenyl phenyl ethers. **J. Am. Chem. Soc.** 103, 4861-4865, 1981.

29. NUDELMAN, N. S; CERDEDA, S. Aromatic nucleophilic substitutions with *o*- and *p*- Fluornitrobenzenes in aprotic solvents. Steric effects on the base-catalysed step. **Chem. Soc. Perkin Trans. II.** 695-698, 1986.
30. KABIR, M; AWWAL, A; HOSSAIN, D; BIZLY, N.K. Aromatic nucleophilic substitution reactions of 2-chloro-1-methylpyridinium iodide with phenols. **Indian Journal of Chemistry-B.** 43B, 1779-1781, 2004.